

**Experimentelle Untersuchungen
über die osteogenetische Aktivität periostloser
und periostgedeckter Knochenspäne
bei der Ratte unter Verwendung von ^{85}Sr**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Friedrich Klopfer
aus
Erlangen

1972

D 29

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg.

Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. D. Hohmann

Tag der mündlichen Prüfung: 4. August 1972

Experimentelle Untersuchungen mit ^{85}Sr über die biologische Aktivität von Knochenspänen bei der Ratte

G. WESELOH, F. KLOPPER und H. LANDTHALER

Orthopädische Universitätsklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. D. Hohmann)

Eingegangen am 1. Januar 1971

Summary. There is no common valuation about the biological activity of bone grafts. The availability of radioisotops gives new research methods, which contribute to a further clearing of this question. In rats, two autologous grafts of the femur with and without periosteum were implanted in the paravertebral muscle. Following injection of ^{85}Sr a later investigation of the grafts by a scintillation counter showed a more-uptake in bone grafts with periosteum.

Résumé. Les jugements portés sur l'activité biologique de prélèvements osseux diffèrent aujourd'hui encore. L'emploi d'isotopes radio-actifs offre des possibilités d'investigation plus modernes, qui permettent d'apporter à cette question une réponse plus satisfaisante.

L'expérience suivante a été réalisée sur des rats: deux prélèvements osseux autologues, effectués dans le fémur, l'un avec, l'autre sans périoste, ont été implantés dans la musculature dorsale des animaux. Après injection de ^{85}Sr , l'examen ultérieur des prélèvements à l'aide d'un compteur à scintillations a montré une accumulation plus grande dans les prélèvements recouverts de périoste.

Zusammenfassung. In der Beurteilung der biologischen Aktivität von Knochenspänen wird auch heute noch keine einheitliche Meinung vertreten. Unter Verwendung von Radioisotopen lassen sich weitere Aufschlüsse zu diesem Thema erarbeiten. Die Verwendung von Radioisotopen bietet den Vorteil, physiologisch-dynamische Vorgänge fortlaufend zu beobachten. Diese Untersuchungsmethoden sind unter gewissen Aspekten den histologisch-morphologischen Methoden überlegen. Bei der Implantation von Knochenspänen, gewonnen aus längs gespaltenen Femurcylindern der Ratte, in die Muskulatur der Tiere und nachfolgender Untersuchung dieser Späne unter Applikation von ^{85}Sr 1—4 Wochen nach der Operation mit Hilfe eines Szintillationszählers wurde durchweg 1 Std nach Applikation des Isotops eine Mehranreicherung in den periostgedeckten im Vergleich zu den periostlosen Spänen beobachtet. Eine Woche nach der Operation ist dieser Unterschied signifikant. Die geringste Anreicherung für beide Spanarten ist 3 Wochen nach der Operation zu verzeichnen. Auch 4 Std nach Isotopenapplikation untersuchte Späne wiesen durchschnittlich eine stärkere Anreicherung des Isotops im Vergleich zu den periostlosen Spänen auf. Eine Anreicherung ist hier in der 3. bzw. 4. Woche festzustellen. Die Anreicherung des Isotops ist 4 Std nach Applikation deutlich höher als nach 1 Std. Bei Vergleich der Impulsraten von periostlosen und periostgedeckten Spänen wird nach 1 Woche eine Aufnahme von 60%, nach 4 Wochen von nahezu 100% beobachtet. Die Ergebnisse werden unter Berücksichtigung der Literatur besprochen.

Die biologische Aktivität von Knochenspänen wird auch heute noch nicht einheitlich beurteilt. Die vor Jahrzehnten begonnene Diskussion ist noch nicht abgeschlossen. Einerseits wird dem Periost die tragende Rolle bei der Knochenneubildung zugesprochen (Axhausen; Danis; Lexer; Ollier; u. a.). Andererseits werden die mesenchymalen Zellen des umgebenden Bindegewebes, zum Teil in Zusammenhang mit einem postulierte osteogenetische Induktor, als ausschlaggebend angesehen (Annersten; Debruyne u. Kabisch; Baschkirzew u. Petrow; Levander; Roehlich; u. a.). Funktionelle Gesichtspunkte, die biomechanischen

Faktoren einen maßgeblichen Anteil hierbei zuzusprechen, finden in der Literatur nur wenig Berücksichtigung (Axhausen; Brown u. Brown). Altmann hat in seinen umfassenden Arbeiten diesen biomechanischen Faktoren die entscheidende Bedeutung bei der Knochenneubildung zugemessen.

Es stellt sich die Frage, ob unter Anwendung neuerer Untersuchungsmethoden im experimentellen Bereich weitere Aufschlüsse über dieses Problem zu gewinnen sind. Die histologisch-morphologischen Untersuchungsmethoden lassen nur einen momentanen, statischen Zustand erkennen. Ausdehnung und Aktivität sowie vor allem Verlaufsbeobachtungen sind nur bedingt möglich, quantitative Aussagen der Stoffwechsellage durch objektive Parameter sind sehr begrenzt; außerdem sind diese Methoden arbeitstechnisch hinsichtlich der notwendigen großen Anzahl von Schnittserien nur mit sehr großem Aufwand möglich. Die Verwendung von stoffwechselaktiven, knochenaffinen Substanzen läßt weitere, ergänzende Aussagen bei experimentellen Untersuchungen über die biologische Aktivität von Knochenstäben erwarten. Sie bietet den Vorteil, physiologisch-dynamische Vorgänge bei der Knochenneubildung fortlaufend zu beobachten. In jüngster Zeit haben sich mehrere Autoren unter Verwendung namentlich radioaktiver Substanzen bemüht, die Diskussion über die Knochenneubildung zu beleben und neue Aspekte zu erarbeiten (Bauer et al.; Cohn u. Gusmano; Dreyer; Gong et al.; Kellershon u. Pellerin; Kidman et al.; Myers u. Olejar; Nilsson; Singer et al.). Die in der bisher erschienenen Literatur wiedergegebenen Ergebnisse lassen auf Grund divergierender Versuchsanordnungen mit verschiedenen Radioisotopen keine einheitliche, zusammenfassende Schlußfolgerung zu. Aufgabe dieser Arbeit und geplanter weiterer Untersuchungen soll es sein, bei der Bearbeitung der anstehenden Fragen über die Knochenneubildung einen Diskussionsbeitrag auf breiterer Ebene zu geben.

Material und Methode

Es wurden für die Experimente 24 erwachsene, etwa 6—7 Monate alte, weiße männliche Wistarratten mit einem Durchschnittsgewicht von 340 g verwendet. Alle Tiere wurden ausgewertet. In Pentobarbitalnarkose, intraperitoneal appliziert, wurde unter sterilen Kautelen aus dem rechten Femurschaft ein 15 mm langer Knochenzylinder entnommen. Dieser Knochenzylinder wurde längs gespalten, so daß zwei etwa gleich große Knochenstäbe gewonnen wurden. An beiden so gewonnenen Stäben wurde das Endost, bei einem Stab das Periost sorgfältig entfernt. Beide Stäbe wurden daraufhin in die Rückenmuskulatur des gleichen Tieres implantiert. Die Tiere wurden in 8 Gruppen unterteilt, so daß jede Gruppe 3 Tiere umfaßte. Isotopenapplikationen erfolgten 7, 14, 21 bzw. 28 Tage nach der Operation. Es wurden Messungen nach 1 bzw. 4 Std nach Isotopengabe vorgenommen. Insgesamt erfolgte also bei je 12 Tieren die Messung nach 1 bzw. 4 Std. Das verwendete Isotop ^{85}Sr , HWZ 65 Tg., ist ein Gammastrahler mit 0,513 MeV. Das Isotop ist als boneseeker bekannt. Es handelt sich hierbei um ein Isotop, das sich mit externen Meßapparaten auswerten läßt (Umek et al.). Andere Isotope, wie ^{45}Ca und $^{87\text{m}}\text{Sr}$, erschienen uns nicht so geeignet, weil ^{45}Ca als Betastrahler eine spezielle Aufbereitung des Knochenmaterials notwendig macht und $^{87\text{m}}\text{Sr}$ wegen der kurzen HWZ (Fehlen eines Generators am Ort) nicht verwendet werden konnte. Auch auf die Verwendung von ^{89}Sr wurde wegen seiner besonderen physikalischen Eigenschaften verzichtet. Über die Eigenschaften von ^{87}Sr haben u. a. Charkes et al.; Meckelburg; Myers u. Olejar; Spencer et al. sowie Umek et al. berichtet. Die Applikation des Isotops erfolgte intraperitoneal. Jedem Tier wurde $\frac{1}{16} \mu\text{Ci/g KG SrCl}_2$, auf 1 cm³ physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, gegeben. Die Spantenahme erfolgte 1 bzw. 4 Std nach Isotopenapplikation unmittelbar nach der Tötung des Tieres. Die Aktivitätsmessung an den Stäben wurde mit einem Szintillationszähler vorgenommen. Dabei wurde auch eine Wägung der Stäbe durchgeführt. Bei der weiteren Auswertung der Ergebnisse wurde die Signifikanzberechnung nach der Studentschen Methode vorgenommen.



Die Untersuchungen ergaben, daß bei den Spänen, die 1 Std nach Isotopenapplikation entnommen wurden, die periostgedeckten Späne mehr Anreicherung aufwiesen als die nicht periostgedeckten Späne. Besonders bei den Messungen 1 Woche nach der Operation lagen die Impulsraten für die periostgedeckten Späne signifikant höher als bei den periostlosen Spänen (nach Student $p = 5\%$). Bei den Untersuchungen 2, 3 bzw. 4 Wochen nach der Operation konnte kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den verschiedenen Spanqualitäten festgestellt werden. Immer lag jedoch die Anreicherung in den periostgedeckten Spänen höher als die in den periostlosen. Auffällig ist, daß die geringste Anreicherung für beide Spanarten 3 Wochen nach der Operation zu verzeichnen war (Abb. 1). In der 4. Woche ist für beide Spanarten ein Wiederanstieg hinsichtlich der Anreicherung des Isotops zu beobachten. Bei den Messungen, die 4 Std nach der Isotopengabe durchgeführt wurden, ergab sich ein anderes Bild. Auch hier war im Durchschnitt eine stärkere Anreicherung bei den periostgedeckten Spänen im Vergleich zu den periostlosen zu vermerken. Allerdings wiesen die periostlosen Späne in der 2. Woche eine stärkere Anreicherung im Vergleich zu den periostgedeckten auf. Darüber hinaus läßt sich feststellen, daß der Gipfel der Anreicherung im Vergleich zu den Messungen nach 1 Std auf die 3. bzw. 4. Woche verlagert war (Abb. 2). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht errechnet werden. Schließlich muß erwähnt werden, daß insgesamt die Anreicherung in den Spänen, die 4 Std nach der Applikation untersucht wurden, im Vergleich zu den Messungen nach 1 Std insgesamt eine deutlich höhere Anreicherung erfahren haben. Bei Vergleich der Impulsraten von periostlosen zu periostgedeckten Spänen ergibt sich, daß nach 1 Woche 60% des Isotops aufgenommen wurde. In der 4. Woche war dieser Wert nahe 100% (Abb. 3). Diese Aussagen beziehen sich auf die Messungen, die 1 Std nach der Applikation vorgenommen wurden. Es ergibt sich das Bild eines linearen Anstieges. Zur näheren Erläuterung der wiedergegebenen Ergebnisse sind noch einmal die Anreicherungsquoten prozentual auf den Abb. 4 und 5 für Messungen

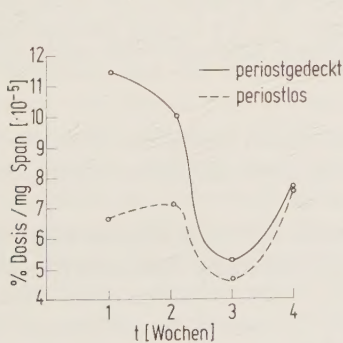


Abb. 1

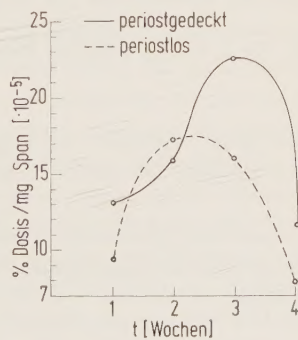


Abb. 2

Abb. 1. Uptake von ^{85}Sr bei periostgedeckten und periostlosen Spänen 1 Std nach Isotopenapplikation (Prozentdosis/mg Span $\times [10^{-5}]$)

Abb. 2. Uptake von ^{85}Sr bei periostgedeckten und periostlosen Spänen 4 Std nach Isotopenapplikation (Prozentdosis/mg Span $\times [10^{-5}]$)

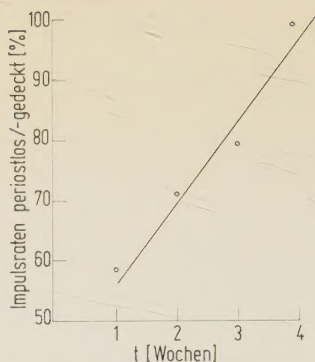


Abb. 3. Relation der Mittelwerte der periodoslosen zu den periodostgedeckten Spänen in zeitlicher Abhängigkeit für die Messungen 1 Std nach ^{85}Sr -Applikation

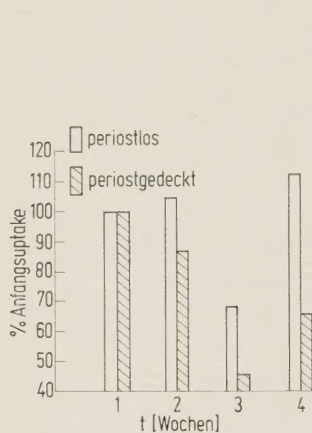


Abb. 4

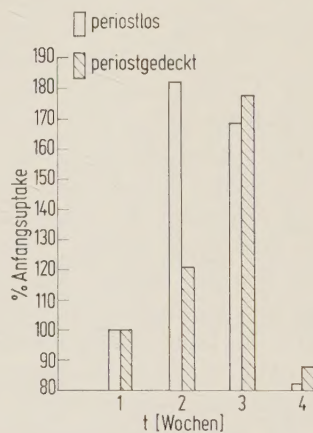


Abb. 5

Abb. 4. Verhältnis der Anreicherungsquoten in der 1.—4. Woche nach Spanimplantation; der Uptake in der 1. Woche wird mit 100% angegeben. Messungen 1 Std nach Applikation

Abb. 5. Verhältnis der Anreicherungsquoten in der 1.—4. Woche nach Spanimplantation; der Uptake in der 1. Woche wird mit 100% angegeben. Messungen 4 Std nach Applikation

1 und 4 Std nach ^{85}Sr -Gabe wiedergegeben. Dabei wurde der Wert der 1. Woche mit 100% festgelegt. Die Abb. 1 und 2 lassen sich in Relation zu den Abb. 4 und 5 bringen.

Erwähnt sei noch, daß zu allen namentlich in den Diagrammen wiedergegebenen Werten entsprechende Fehlerrechnungen (F-Test und p -Test nach Student) durchgeführt wurden.

Diskussion

Bei der Auswertung der gewonnenen Ergebnisse ist besonders die feststellbare Mehranreicherung in den periodostgedeckten Spänen im Vergleich zu den periodoslosen zu vermerken. Diese Beobachtungen beziehen sich sowohl auf die Messungen 1 als auch 4 Std nach Applikation von ^{85}Sr . Wie die Abb. 1 und 2 wiedergeben,

trifft diese Bemerkung jedoch mehr für die Gruppe der Späne, die 1 Std nach ^{85}Sr -Applikation untersucht wurden, zu. Hier findet sich bei den Tieren, die 1 Woche nach der Operation untersucht wurden, ein signifikanter Unterschied. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer allmählichen Angleichung der Werte.

Bei der Gruppe der 4 Std-Tiere fällt besonders auf, daß die Anreicherung im Vergleich zu den 1 Std-Tieren wesentlich später, aber auch deutlicher eintritt. Unseres Erachtens lassen namentlich die Ergebnisse, die bei den 1 Std-Tieren gewonnen wurden, den Schluß zu, daß zu diesem Zeitpunkt der Untersuchung eine Oberflächenaktivität des Isotops vorherrscht bzw. der Strontiumuptake des Gesamtspanes schneller und verstärkt erfolgt. Es bleibt zu diskutieren, ob hierbei dem Periost eine besondere Rolle zugemessen werden muß. Mit unseren Untersuchungsmethoden läßt sich keine endgültige Aussage machen. Dies bleibt autoradiographischen Untersuchungen vorbehalten. Dagegen spricht das Ergebnis der Untersuchungen 4 Std nach Applikation des Isotops eher dafür, daß hier der gesamte Knochen bei der Aufnahme beteiligt ist. Im Vergleich der Abb. 1 und 2 läßt sich in der ersten Abbildung ein Minimum 3 Wochen nach Spanimplantation hinsichtlich der Anreicherung feststellen, während sich bei den 4 Std-Tieren zum etwa gleichen Zeitpunkt hier das Maximum der Anreicherung findet, wobei die periostlosen Späne das Anreicherungsmaximum etwas früher als die periostgedeckten erreichen. Möglicherweise lassen sich diese Befunde dahingehend deuten, daß die Oberflächenaktivität in der 3. Woche am geringsten ist und ein Uptake nur verspätet (siehe 4 Std-Tiere) zustande kommt. Läßt sich nach unseren Untersuchungen feststellen, daß die periostgedeckten Späne einen höheren Uptake als die periostlosen verzeichnen, so wird diese Beobachtung durch die Arbeit von Norris u. Kisielewski in gewisser Weise bestätigt. In der Diskussion wird hier Neuman zitiert, der bei Untersuchungen von frischem und veraschtem Knochenmaterial einen deutlich höheren Uptake bei den frischen periostalen Spänen beobachtete. Neuman interpretiert diesen Unterschied als Folge eines vermehrten Oberflächenaustausches. Von der Versuchsanordnung her gesehen, lassen sich unsere Ergebnisse mit denen von Salomon u. Ray vergleichen. Jedoch muß hier vermerkt werden, daß die Autoren nichtdurchtrennte Metatarsalknochen, d. h. nichteröffnete Knochenzylinder, der Ratte in die Muskulatur des Rückens implantierten. Die Autoren kamen nach autoradiographischen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Anreicherung hauptsächlich bei nichtdevitalisierten Implantaten subendostal, bei devitalisierten Implantaten subperiostal erfolgt. Vermerkt sei noch, daß diese Versuche bei jungen, noch wachsenden Ratten durchgeführt wurden. Bedingt kann hier zur Diskussion auch Stevens zitiert werden, der vergleichende Untersuchungen an implantierten, abgetöteten und lebenden Tibiae vornahm. Stevens stellt fest, daß bei der Applikation von ^{45}Ca der maximale Uptake 30 min nach Applikation, sowohl in der implantierten als auch in der lebenden Tibia, gefunden wurde. Ein direkter Vergleich zu unseren Ergebnissen ist nicht gegeben, da Stevens in seinem Versuch wachsende Ratten verwendete. Jones u. Copp bestätigen die Untersuchungen von Stevens, in dem sie den maximalen Anreicherungs Wert bei wachsenden Tieren nach 30 min beobachteten. Bei ausgewachsenen Tieren stellten sie das Maximum der Anreicherung des Isotops zwischen 2 und 4 Std fest. Wir beobachteten eine höhere Anreicherung 4 Std nach Applikation des Isotops im Vergleich zu den 1 Std-Messungen. Likins sah eine

maximale Anreicherung nach 4 Std. Bauer et al. fanden bei Applikation von ^{90}Sr und ^{45}Ca bei jungen Ratten einen allmählichen Anstieg der gemessenen Impulsraten zwischen 8 und 48 Std. Unter Berücksichtigung der Literatur läßt sich also erkennen, daß noch keine exakte Aussage über das Maximum der Anreicherung in zeitlicher Hinsicht vorliegt. Bei kritischer Zusammenfassung können wir feststellen, daß weitere Untersuchungen namentlich unter Berücksichtigung der Autoradiographie notwendig sind, mit dem Ziel, die Rolle des Periostes bei Knochenspan-implantaten weiter zu klären, insbesondere den Zeitpunkt einer etwaigen Periostaktivität. Es sei darauf hingewiesen, daß eine Diskussion von zahlreichen Veröffentlichungen, die über Untersuchungen mit nicht radioaktiven Substanzen, wie Tetrazyclinmarkierungen, berichten, nicht berücksichtigt werden konnte, da dabei der Rahmen dieser Arbeit überschritten würde.

Literatur

- Altmann, K.: Zur kausalen Histogenese des Knorpels. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964.
- Annersten, S.: Experimentelle Untersuchungen über die Osteogenese und die Biochemie des Frakturcallus. *Acta chir. scand.* **84**, Suppl. 60, 1—181 (1940).
- Axhausen, G.: Histologische Untersuchungen über Knochentransplantation am Menschen. *Dtsch. Z. Chir.* **91**, 388—428 (1907).
- Die histologischen und klinischen Gesetze der freien Osteoplastik auf Grund von Tierversuchen. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **88**, 23—145 (1909).
- Ist die „klassische Osteoblastenlehre“ bei der freien Knochentransplantation unhaltbar geworden? *Chirurgie* **22**, 163—166 (1951).
- Axhausen, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Theorie der „induzierten“ Knochenneubildung (Levander). *Arch. klin. Chir.* **266**, 381—398 (1950).
- Die Knochenbildungsfähigkeit der frei überpflanzten Knochenhaut. *Zbl. Chir.* **77**, 27—36 (1952).
- Die Knochenregeneration — ein zweiphasisches Geschehen! *Zbl. Chir.* **77**, 435—442 (1952).
- Die Bedeutung der Individual- und Artspezifität der Gewebe für die freie Knochenüberpflanzung. *Hefte zur Unfallheilkunde* **72** (1962).
- The osteogenetic phases of regeneration of bone. *J. Bone Jt Surg.* **38-A**, 593—600 (1956).
- Barth, A.: Histologische Untersuchungen über Knochenimplantationen. *Beitr. path. Anat.* **17**, 65—142 (1895).
- Baschkirzew, N. J., Petrow, N. N.: Beiträge zur freien Knochenüberpflanzung. *Dtsch. Z. Chir.* **113**, 490—531 (1912).
- Bauer, G. C., Carlsson, A., Lindquist, D.: A comparative study of metabolism of Sr-90 and Ca-45 . *Acta physiol. scand.* **35**, 56—66 (1955).
- Brown, W. L., Brown, C. P.: Preliminary report on experimental bone and periosteal transplantation. *Surg. Gynec. Obstet.* **17**, 681—689 (1913).
- Charkes, N. D., Sklaroff, D. M., Bierly, J.: Detection of metastatic cancer to bone by scintiscanning with strontium 87. *Amer. J. Roentgenol.* **91**, 1121 (1964).
- Cohn, S. H., Gusmano, E. A.: Kinetics of strontium and calcium skeletal metabolism in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **126**, 79—83 (1967).
- Danis, A.: L'ostéogénine existe-t-elle? *Acta orthop. belg.* **22**, 501—516 (1956).
- L'os neoformé dans une greffe de périoste homologue présente une évolution histologiquement différente de celle d'une greffe autologue. *Acta orthop. belg.* **24**, 160—167 (1958).
- De Bruyn, P. P. H., Kabisch, W. T.: Bone formation by fresh and frozen, autogenous and homogenous transplants of bone, bone marrow and periosteum. *Amer. J. Anat.* **96**, 375—417 (1955).
- Dreyer, J.: Persönliche Mitteilungen.
- Gong, J. K., Burgess, E., Bacalao, P.: Accretion and exchange of strontium-85 in trabecular and cortical bones. *Radiat. Res.* **28**, 753—765 (1966).

- Jones, D. C., Copp, H.: The metabolism of radioactive strontium in adult, young and rachitic rats. *J. biol. Chem.* **189**, 509—514 (1951).
- Kellershon, C., Pellerin, P.: Etude de la distribution du Ca-45 en fonction du temps chez le rat nouveau-né par la méthode de l'autoradiographie a basse température. *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung* **4**, 37—44 (1960).
- Kidman, B., Rayner, B., Tutt, M. L., Vaughan, J. M.: Autoradiographic studies of the deposition of Sr-89 in rabbit bones. *J. Path. Bact.* **64**, 453—459 (1952).
- Levander, G.: A study of bone regeneration. *Surg. Gynec. Obstet.* **67**, 705—714 (1938).
- Über die knochenregeneratorische Fähigkeit des Periostes. *Acta scand. chir.* **83**, 1—26 (1939).
- Lexer, E.: Die freien Transplantationen. (Neue deutsche Chirurgie, 26b). Stuttgart: Enke 1924.
- Knochenbildung im Bindegewebe osteoplastischer Herkunft. *Dtsch. Z. Chir.* **217**, 1—32 (1929).
- Likins, R. C., Posner, A. S., Kunde, M. L., Craven, D. L.: Comparative metabolism of calcium and strontium in the rat. *Arch. Biochem.* **83**, 472—481 (1959).
- Meckelnburg, R. L.: Clinical value of generator produced 87-m Sr. *J. nucl. Med.* **5**, 929—935 (1964).
- Myers, W. G., Olejar, M.: Radiostrontium-87 m in studies of healing bone fracture. *J. nucl. Med.* **4**, 202 (1963).
- Nilsson, B. E.: Uptake of 47-Ca and 85-Sr in the tibia and the femur in rats. *Calif. Tissue Res.* **3**, 96—99 (1969).
- Norris, W. P., Kisieleski, W.: Comparative metabolism of radium, strontium, and calcium. *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.* **13**, 164—172 (1948).
- Ollier, L.: *Traité expérimental et clinique de la régénération des os et de la production artificielle du tissu osseux*. Paris: Masson 1867.
- Roehlich, K.: Bildung neuer Knochensubstanz in abgetöteten Knochentransplantaten. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **50**, 132—145 (1941).
- Über die Transplantation periost- und markloser Knochenstücke. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **51**, 636—653 (1942).
- Salomon, C. D., Ray, R. D.: The autoradiographic distribution and localization of Ca-45 in undecalcified fresh and devitalized rat bone autografts. *J. Bone Jt Surg.* **48-A**, 1575—1584 (1966).
- Singer, L., Armstrong, W. D., Premer, M. L.: Skeletal calcium turnover in non-growing rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **80**, 643—646 (1952).
- Spencer, R., Herbert, R., Rish, M. W., Little, W. A.: Bone scanning with Sr. 85, Sr-87 m and F-18. *Brit. J. Radiol.* **40**, 641—654 (1967).
- Stevens, J., Ray, R. D.: An experimental comparison of living and dead bone in rats. 3. Uptake of radioactive isotopes. *J. Bone Jt Surg.* **49-B**, 154—163 (1967).
- Umek, H., Sorantin, H., Czembirek, H.: Knochenszintigraphie mit Sr-87 und Sr-85. *Fortschr. Röntgenstr.* **110**, 209—213 (1969).

Dr. G. Weseloh
Orthopädische Universitätsklinik
D-8520 Erlangen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548611_0106

Lebenslauf

Name: Friedrich Karl Klopfer
geboren: am 28.3.1947 in Erlangen
Vater: Dr. med. Fritz Klopfer, Facharzt f. Orthopädie
Mutter: Maria Klopfer, geb. Krätz
Geschwister: 2 Schwestern

Bildungsgang:

Volksschule: 1953 - 1957 Loschgeschule Erlangen
Gymnasium: 1957 - 1966 Marie-Therese-Gymnasium Erlangen
Abitur: am 19.7.1966 in Erlangen
Hochschule: WS 1966 bis WS 1971 Studium der Humanmedizin
an der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg.
SS 1972 Ablegung des medizinischen Staatsexamens.

Für die Richtigkeit der
gemachten Angaben:

Friedrich Klopfer
Friedrich Klopfer

